

タイプ2糖尿病患者におけるセロトニン2受容体阻害 によるトリプトキサンA2 産生および尿中微量アル ブミン排泄量の減少効果

| | |
|-----|---|
| 著者 | 小川 晋 |
| 号 | 3184 |
| 発行年 | 2000 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/22046 |

氏 名（本籍） お がわ すすむ
小 川 晋

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 1 8 4 号

学位授与年月日 平 成 12 年 3 月 1 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 63 年 3 月 31 日
東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 5-hydroxytryptamine 2 receptor antagonist
sarpogrelate reduces urinary and plasma levels
of thromboxane A2 and urinary albumin
excretion in type II diabetic patients.

（タイプⅡ糖尿病患者におけるセロトニンⅡ受容
体阻害によるトロンボキサン A2 産生および尿中
微量アルブミン排泄量の減少効果）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 伊 藤 貞 嘉 教授 豊 田 隆 謙

教授 岡 本 宏

論 文 内 容 要 旨

【背景および目的】

糖尿病ではセロトニン (5-HT₂) 受容体感受性の亢進により血小板凝集が亢進, トロンボキサン (TX) A₂ 産生の増大やプロスタサイクリン (PGI₂) 産生とのアンバランスが認められ, 血管収縮, 血栓形成亢進状態にある。さらにこれらが血流障害や血行動態の変化を引き起こし糖尿病性腎症の進行因子の一つとなっていると考えられる。しかしヒトにおける 5-HT₂ 受容体阻害による TXA₂, PGI₂ 産生, 尿中微量アルブミン排泄量 (UalbV) の変化は研究されていない。そこで 5-HT₂ 受容体阻害が TXA₂, PGI₂ 産生, UalbV に及ぼす効果を検討した。

【対象及び方法】

対象は, 下肢血流障害の指標である Ankle Pressure Index (API) が 0.9 以下と下肢血流障害が認められたかまたは下肢血流障害症状 (間歇性跛行, シビレ感, 灼熱感, 冷感, 疼痛) の認められたタイプ II 糖尿病患者 (DM2) で, 過去 6 カ月に, 投与薬剤の変更, 入院歴, 体重や血糖コントロールの変化などが認められなかった者とした。また神経伝達速度低下例や血清クレアチニン上昇 (2mg/dl 以上) 例は対象より除外した。対象者は 52 名であった。これら対象患者のうち 42 名に 5-HT₂ 受容体阻害剤 (sarpogrelate : S, 300mg/day) を 8 週間投与, 前後で血中 TXB₂ (TXA₂ の代謝産物), 6-ケトプロスタグランディン F_{1α} (PGI₂ の代謝産物, PGF), UalbV を測定した。これら 42 名を API が 0.9 以上か未満か, UalbV が 100mg/day 以上か以下かで A, B, C, D の 4 群に分けて比較検討した。(A : API < 0.9, UalbV ≥ 100mg/day, B : API < 0.9, UalbV < 100mg/day, C : API ≥ 0.9, UalbV ≥ 100mg/day, D : API ≥ 0.9, UalbV < 100mg/day) これら 42 名とは別で API 0.9 以下かつ UalbV 100mg/day 以上の 10 名を封筒方により無作為に 5 名ずつの S 投与 (E) 群と非投与 (F) 群に分け, E 群にのみ S を 300mg/day 投与し, 前と 8 週後で血中及び尿中 TXB₂ を測定, E 群と F 群で比較検討した。

【結 果】

A, B, C, D, E, F 各群の年齢, 糖尿病歴年数, 性比, Body Mass Index (BMI), 血糖, HbA_{1c}, 血圧, 血清脂質, 血清クレアチニン値, 血小板数などに差は認められず, またいずれの群においても前後でこれら因子に変化は認められなかった。A, B, C, D の 4 群において最も多く認められた下肢血流障害症状は冷感で 45.2% (19/42) ついでシビレ感で 40.5% (17/42) 以下疼痛 14.3% (6/42), 灼熱感 7.1% (3/42), 間歇性跛行 7.1% (3/42) であった。S 投与により冷感

45.2%から21.4% (9/42) へ有意に減少したが他の症状は変化しなかった。また A, B, C, D の 4 群における UalbV は API の値に関係なく UalbV が 100mg/day 以上の群 (A, C) においてのみ減少が認められた。E, F 群では S 投与群 (E) においてのみ UalbV の減少が認められた。S を投与した 42 名 (A, B, C, D) においては血中 TXB₂ は減少したが PGF は変化しなかった。また S 投与群と非投与群の比較では投与群 (E) においてのみ血中及び尿中 TXB₂ は減少していた。

【考 察】

DM2 において、5-HT₂ 受容体阻害により UalbV の減少効果、TXA₂ 産生減少効果が得られたことから、(1)DM2 においては、5-HT₂ 受容体感受性が亢進しており、セロトニン刺激による血小板凝集の亢進を引き起こしている。この血小板凝集の亢進が TXA₂ 産生の増大をもたらし血流障害や血行動態の変化を起こして糖尿病性腎症の進行因子の一つとなっている。(2) TXA₂ の血小板凝集促進作用や血管収縮作用を考慮すると 5-HT₂ 受容体阻害による TXA₂ 産生の抑制が効果をより大きくしている。(3) 5-HT₂ 受容体阻害は糖尿病における血管合併症や腎症の進行を抑制しうる。(1)–(3)の可能性が考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

糖尿病ではセロトニン (5-HT₂) 受容体感受性の亢進により血小板凝集が亢進し、トロンボキサン (TX) A₂ 産生の増大やプロスタサイクリン (PGI₂) 産生とのアンバランスが認められ、その結果、血管収縮及び血栓形成亢進状態にある。さらにこれらが血流障害や血行動態の変化を引き起こし、糖尿病性腎症の進行因子の一つとなっていると考えられる。しかし、ヒトにおける 5-HT₂ 受容体阻害による TXA₂、PGI₂ 産生、尿中微量アルブミン排泄量 (UalbV) に対する効果は明らかにされていない。そこで 5-HT₂ 受容体阻害が TXA₂、PGI₂ 産生、UalbV に及ぼす効果を検討した。Ankle Pressure Index (API) が 0.9 以下または下肢血流障害症状の認められたⅡ型糖尿病患者 (DM2) に 5-HT₂ 受容体阻害剤 (sarpogrelate : 300mg/day) を 8 週間投与、前後で血中及び尿中 TXB₂ (TXA₂ の代謝産物)、6-ケトプロスタグランジン F₁ α (PGI₂ の代謝産物 : PGF), UalbV を測定した。血中 TXB₂ 濃度及び尿中 TXB₂ 排泄量は減少したが、血中 PGF 濃度は変化しなかった。UalbV は UalbV 陽性 (100mg/day 以上) 群でのみその減少効果が認められた。これらの変化は非投与群では認められなかった。以上より、DM2 においては、5-HT₂ 受容体感受性が亢進しており、セロトニン刺激による血小板凝集の亢進を引き起こしており、この血小板凝集の亢進が TXA₂ 産生の増大をもたらし、血流障害や血行動態の変化を起こして糖尿病性腎症の進行因子の一つとなっている可能性が考えられた。TXA₂ の血小板凝集促進作用や血管収縮作用を考慮すると、5-HT₂ 受容体阻害による TXA₂ 産生の抑制が効果をより大きくしていると思われる。5-HT₂ 受容体阻害は糖尿病における血管合併症や腎症の進行を抑制しうると結論した。

本研究は初めて糖尿病患者を対象として 5-HT₂ 受容体阻害薬のプロスタノイド産生に対する影響を明らかにした。現在、糖尿病性腎臓障害や血管合併症の発症が著明に増加していることから、その予防、治療方法の確立が急がれている。この研究はその病態解明と治療の進歩に寄与する重要な研究と考えられ、学位に十分値するものと思われる。